

氏 名	平岡 秀樹
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬科学
学位授与番号	博甲第6391号
学位授与の日付	令和3年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	メチル水銀による大脳皮質神経細胞脱落における小胞体ストレス応答の関与
論文審査委員	教 授 垣内 力 (主査) 教 授 上田 真史 准教授 児玉 進

学位論文内容の要旨

水俣病の原因物質として同定されたメチル水銀 (methylmercury: MeHg) はマグロやクジラなどに蓄積する神経毒性物質である。これらの大型海洋生物を食すことで、我々は MeHg に曝露される。MeHg はタンパク質システイン (Cys) 残基チオール基と共有結合 (S-水銀化) することで、分子の機能変化を引き起こすことが知られている。MeHg の毒性発現には S-水銀化が関与すると考えられているが、MeHg が神経細胞死を誘導するメカニズムについては未だに統一した見解が得られていない。当研究室ではこれまでに、MeHg によって小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) ストレスが惹起されることを明らかにしてきた。ER ストレスが発生すると細胞は unfolded protein response (UPR) を活性化することで恒常性維持を図る。UPR は軽度のストレス下では ER ストレス軽減へと働く一方で、持続的あるいは重度のストレス下ではアポトーシスを誘導することが知られている。しかしながら、MeHg 誘導性 ER ストレスによって、UPR が生存シグナルまたは細胞死シグナルのどちらかを優位に機能させているのかは明らかになっていない。そこで、本研究では MeHg 誘導性神経細胞死における UPR の関与を明らかにすべく、細胞および動物レベルでの検討を行った。

UPR には ER 膜タンパク質 protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), activating transcription factor 6 (ATF6) および inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α) を介した3つの経路が存在する。培養細胞を用いて MeHg による各経路の活性化を検討した結果、PERK 経路および ATF6 経路の活性化が認められた一方で、IRE1 α 経路の活性化は認められなかった。IRE1 α が S-水銀化の標的分子であると予測し、変異体を用いて解析を進めた結果、IRE1 α の Cys931 が S-水銀化を受けることで下流シグナルが抑制される可能性が示唆された。IRE1 α 経路は UPR の中でも細胞保護的に働く寄与が大きいとされている。実際、C931S-IRE1 α 変異体を発現させることで MeHg 誘導性細胞死が軽減することが明らかとなった。また、PERK 経路の持続的な活性化によってアポトーシス誘導因子の発現が増加することが知られている。そこで、PERK 阻害薬の影響を検討した結果、MeHg 誘導性細胞死が軽減することが判明した。以上の細胞レベルでの検討より、MeHg による細胞死惹起には IRE1 α 経路の抑制と PERK 経路の活性化が関与することが示唆された。次に、ER ストレス可視化マウスを用いて MeHg 誘導性 ER ストレスにおける組織・細胞特異性の有無について検討した。その結果、組織では脳、心臓、肝臓および腎臓において、脳内では大脳皮質体性感覚野、聴覚野、視覚野、運動野、線条体において ER ストレスの発生が認められた。興味深いことに、MeHg 障害領域である大脳皮質体性感覚野では神経細胞選択的に ER ストレスが惹起され、UPR が活性化していることが判明した。

以上より、MeHg による神経毒性発現には UPR の活性化が関与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本論文では、MeHg 誘導性の細胞死において小胞体ストレスセンサーである IRE1 α -XBP1 経路の不活性化が重要な働きを持つことが明らかとなった。さらに、遺伝子改変マウスを利用して、MeHg による毒性を動物個体でモニターできる実験系の確立にも成功している。本論文は、MeHg の細胞毒性の作用機序を解明し、メチル水銀の毒性に対する治療薬開発の基盤を与えるものであり、博士号（薬科学）に値すると判断する。